

ANDREZA BORDIN

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

Trabalho apresentado à Universidade
Federal De Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2000

ANDREZA BORDIN

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Coordenador do Curso: Edson Cardoso

Orientador: Roberto Moreira Amorim

Co-Orientador: Alexandre Bortoli Machado

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2000

Bordin, A.

Necrólise Epidérmica Tóxica: Estudo de Caso. Florianópolis, 2000
57 p.

Trabalho Apresentado à Universidade Federal de Santa Catarina para a
Conclusão do Curso de Graduação em Medicina – UFSC

Título em inglês: Toxic Epidermal Necrolysis

1. Síndrome de Lyell; 2. Necrólise epidérmica tóxica.

AGRADECIMENTOS:

Ao Serviço de Patologia do Hospital Universitário, em especial ao doutor João Péricles da Silva Junior, pelas fotografias do exame de histopatologia da paciente em questão.

Ao residente de gastroenterologia Carlos Alberto Gaedtke, pela ajuda na revisão da literatura.

Ao Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário, em especial aos residentes Alexandre Bortoli Machado e José Hermênio Cavalcante de Lima Filho, pela disposição em ensinar.

Ao meu orientador, Roberto Moreira Amorim, por me passar um pouco de sua experiência e conhecimento.

Ao meu namorado, Bruno Delmas, pela paciência e disposição que ajudaram na conclusão deste trabalho.

Aos meus pais, Paula de Souza Bordin e Luiz Ermes Bordin, pelo amor e carinho, e principalmente por serem as pessoas maravilhosas que são.

Ao meu irmão, Luiz Andrey Bordin, por ser um grande amigo.

À Deus, por me fazer cercada de amor e saúde.

Índice

1. INTRODUÇÃO.....	01
2. OBJETIVOS.....	03
3. RELATO DE CASO.....	04
3.1. EXAMES HISTOPATOLÓGICOS.....	11
3.2. EXAMES DA INTERNAÇÃO.....	12
4. DISCUSSÃO.....	15
4.1. HISTÓRICO.....	15
4.2. EPIDEMIOLOGIA.....	15
4.3. ETIOPATOGENIA.....	16
4.4. QUADRO CLÍNICO.....	22
4.5. EXAMES HISTOPATOLÓGICOS.....	30
4.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CLÍNICO.....	31
4.7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLÓGICO.....	35
4.8. DIAGNÓSTICO.....	35
4.9. TRATAMENTO.....	36
4.10. PROGNÓSTICO.....	43
4.11. DOENÇAS ASSOCIADAS.....	44
4.12. SITUAÇÕES PARTICULARES.....	45
5. CONCLUSÃO.....	47
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49
RESUMO.....	52
SUMMARY.....	55
ANEXO.....	57

1. INTRODUÇÃO

Necrólise epidérmica tóxica (NET) representa a variante mais extrema de reação de hipersensibilidade epidermo-cutânea¹, sendo descrita como uma dermatite fatal, bolhosa, ulcerativa e exfoliativa.

NET foi primeiramente descrita em 1926 por Hamilton, e novamente em 1940 por Wile de Benson e Lyell, na Inglaterra deu mais detalhes da doença em 1956, tendo, então, a doença o epônimo de síndrome de Lyell.

Pode ser considerada a mais severa das dermatites exfoliativas, sendo a síndrome de Stevens-Johnson e a síndrome da pele escaldada estafilocócica as outras doenças semelhantes². É uma emergência médica rara vista em crianças e adultos³.

A maioria dos casos são causados por drogas, entre as quais: sulfonamidas, anti-convulsivantes e anti-inflamatórios não hormonais. Infecções por Herpes vírus e Mycoplasma pneumoniae são reconhecidos como causa de NET.

NET representa 1% das reações à droga de pele que requerem hospitalização.

A relação mulher / homem é 3:2 a 2:1².

Certas condutas no tratamento da NET são tidas como necessárias e não controversas, como reposição de fluidos perdidos, isolamento do paciente, suporte nutricional, uso de camas especiais, cuidados intensivos e controle de infecção. Entretanto, certos aspectos na terapia da NET são controversos, como o uso de antibiótico terapia profilática, uso de corticóides e o método de cuidados com a pele, incluindo curativos, auto-enxerto, ou excisão mais enxerto de pele. O ideal é que o paciente de NET seja tratado em uma unidade de

queimados, por uma equipe especializada em grandes queimados, em conjunto com dermatologistas: esta combinação tem sido relatada como resultando em diminuição da mortalidade⁴.

2. OBJETIVOS:

1. Relatar um caso de síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), diagnosticado e tratado pelo Serviço de Dermatologia em conjunto com a Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Santa Catarina (HU-UFSC);

2. Realizar revisão da literatura a respeito do assunto, quanto ao histórico, epidemiologia, etiopatogenia, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

3. RELATO DE CASO

V.R.D., 64 anos, natural e procedente de Florianópolis, viúva, negra, evangélica, 4 internações anteriores por eritrodermia esfoliativa decorrente de psoríase, diagnosticada em 1985, veio ao Hospital Universitário - UFSC, por queda do estado geral, polaciúria, diminuição da acuidade visual, ardência urinária e dor torácica, com uma história de há uma semana ter sido medicada no Hospital Florianópolis com salbutamol xarope mais ampicilina para uma síndrome infecciosa.

Abaixo estão relatados os exames na sua chegada:

- Hemograma: hematócrito 34%, leucócitos $17600 \text{ n}^\circ/\text{mm}^3$ (eosinófilos: 4400, bastões: 4576, linfócitos: 8800.), plaquetas $241000 \text{ n}^\circ/\text{mm}^3$, hemoglobina 11,1 g/ dl;
- Creatinina: 1.4 mg/ dl;
- Parcial de urina: milhões de leucócitos e flora bacteriana moderada;
- Na: 136mEq/ l;
- K: 3.5 mEq/ l.

Com o quadro clínico e os exames citados a paciente foi internada para investigação

A paciente evoluiu com hipotensão, descamação de toda a pele do corpo e agitação. Foi medicada com ceftriaxona, haloperidol e levofloxacina, sendo transferida para a U.T.I. dois dias depois.

Três dias após sua internação, na UTI, foi realizada uma biopsia de pele, sendo conclusiva como necrólise epidérmica tóxica. Iniciou-se bicarbonato, corticoterapia e a paciente foi entubada. Com a piora do quadro, iniciou-se adrenalina, dobutamina mais amiodarona. No quarto dia de internação a paciente

evoluiu com broncopneumonia e retenção de CO₂ e foi para isolamento, cessando o uso de adrenalina. Neste mesmo dia constatou-se em novo hemograma reação leucemóide (53.000 leucócitos). No quinto dia de internação houve diminuição da diurese, volta de uso de noradrenalina, e verificação de anemia (Ht: 24.4%, Hg: 8.1). No sexto dia instalou-se uma infecção renal aguda não oligúrica, queda do leucograma, diminuição do número de plaquetas e da uréia. No sétimo dia sangramento oral, broncopneumonia e infecção urinária. No nono dia foi iniciada amiodarona, clindamicina, heparina, dobutamina, hidrocortisona 100 mg, terbutalina, aminofilina, fentanila, midazolan, metoclopramida, ranitidina, adrenalina e desonida nas lesões, além de ter sido constatada diarreia e fibrilação atrial, revertida com amiodarona. Neste mesmo dia foi iniciada sedação com midazolam e fentanila, e transfundido concentrado de hemácias. No décimo dia foi iniciado omeprazol e insulina regular, sendo que no décimo segundo dia de internação dia iniciou-se levofloxacina, e troca do antibiótico em uso por ciprofloxacina, amicacina e clindamicina. No décimo quarto dia iniciou-se amiodarona e deslanósido, sendo feito no décimo quinto dia pomada ocular de cloranfenicol.

O resultado de cultura urinária realizada no décimo quinto dia resultou em crescimento de Klebsiella pneumoniae, sendo neste mesmo dia suspenso propranolol. Foi instalada ventilação mecânica no décimo sexto dia, ocorrendo broncoespasmo no dia seguinte. Foi realizado então traqueostomia.

No décimo oitavo dia iniciou-se cetoconazol creme e metronidazol. No décimo nono dia diagnosticou-se candidíase oral e no vigésimo dia iniciou-se clonidina. No vigésimo segundo dia de internação realizou-se uma cultura de cateter arterial, ocorrendo crescimento bacteriano superior a quinze mil (15.000) colônias de Pseudomonas aeruginosa e nova urocultura com crescimento de Klebsiella pneumoneae. Neste mesmo dia diagnosticou-se instabilidade hemodinâmica, e foi aumentado a dose de dopamina para 40 ml/h. No vigésimo

terceiro dia a paciente evoluiu com respiração agônica, bradicardia de 48 b.p.m, temperatura de 33.5°C, anúrica, necrose extensa da pele com infecção, hipotensa, S.A.R.A.(síndrome da angústia respiratória aguda), plaquetopenia e anemia, indo a óbito.

A causa de óbito foi choque séptico e broncopneumonia decorrentes da necrólise epidérmica tóxica, tendo a insuficiência renal aguda e hemorragia digestiva alta contribuído para isso.

Convém resaltar que durante sua internação foram feitos exames anti-HIV 1 e 2, ambos resultando negativos.

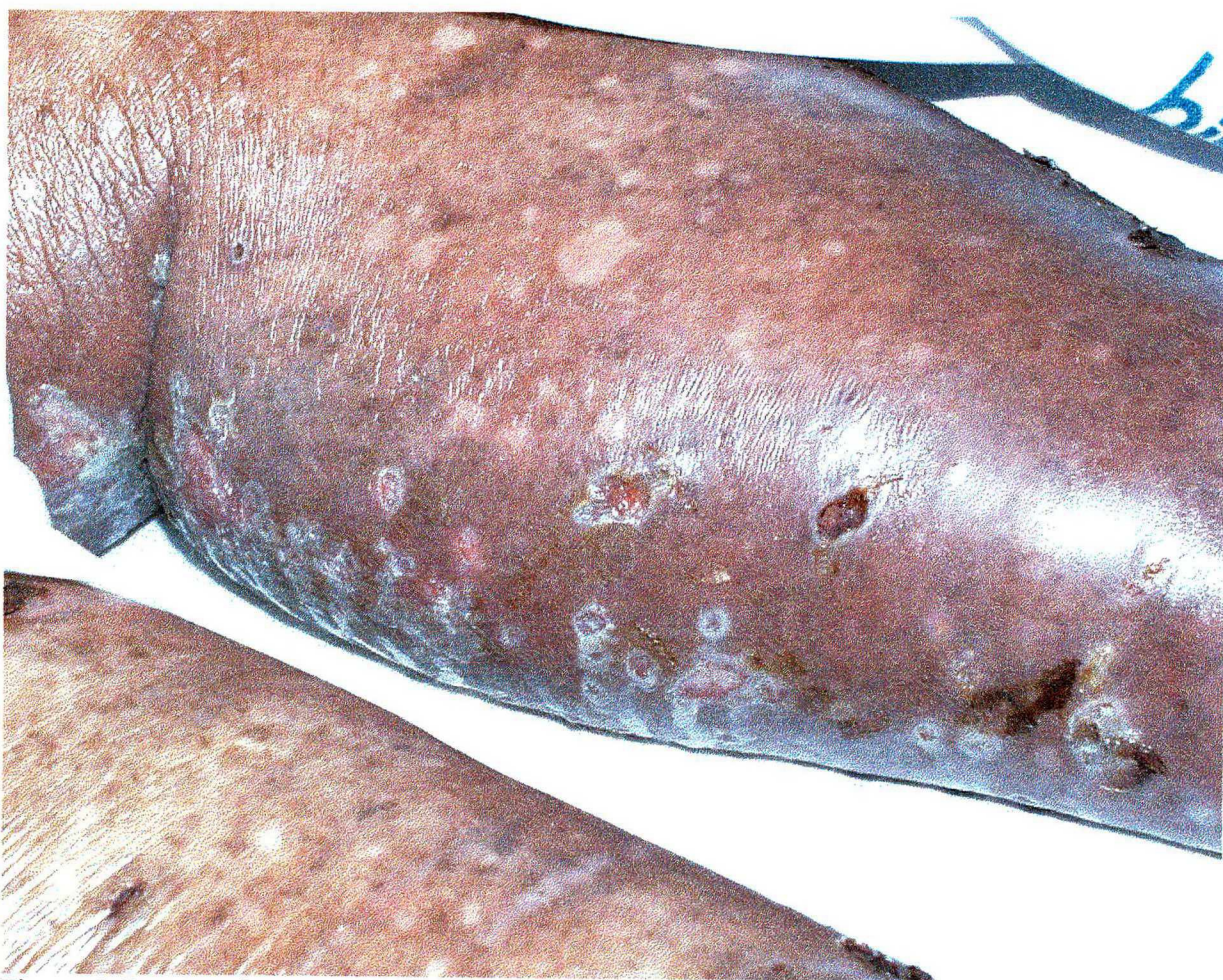


Figura 1: Lesões ulcero-crostosas em membros inferiores.



Figura 2: Eritema difuso e descolamento de algumas áreas.



Figura 3: Lesões ulceradas recobertas por crostas sero-hemáticas.



Figura 4: Áreas de descolamento epidérmico.



Figura 5: Sinal de Nikolsky positivo.

3.1. HISTOPATOLOGIA:

Punch cutâneo feito no terceiro dia de internação em U.T.I., apresentando pele com discreta orto-paraceratose, interposta por neutrófilos. Há agranulocitose e discreta acantose irregular. Na derme superficial há papilas alargadas por edema, além de numerosos eosinófilos difusamente distribuídos, acompanhados por alguns neutrófilos e ocasionais linfócitos. Observam-se ainda capilares ectasiados.

Conclusão: pele (biopsia excisional de lesão em tronco/ dorso) - dermatite perivascular superficial com eosinófilos. Abaixo estão as fotos das lâminas:

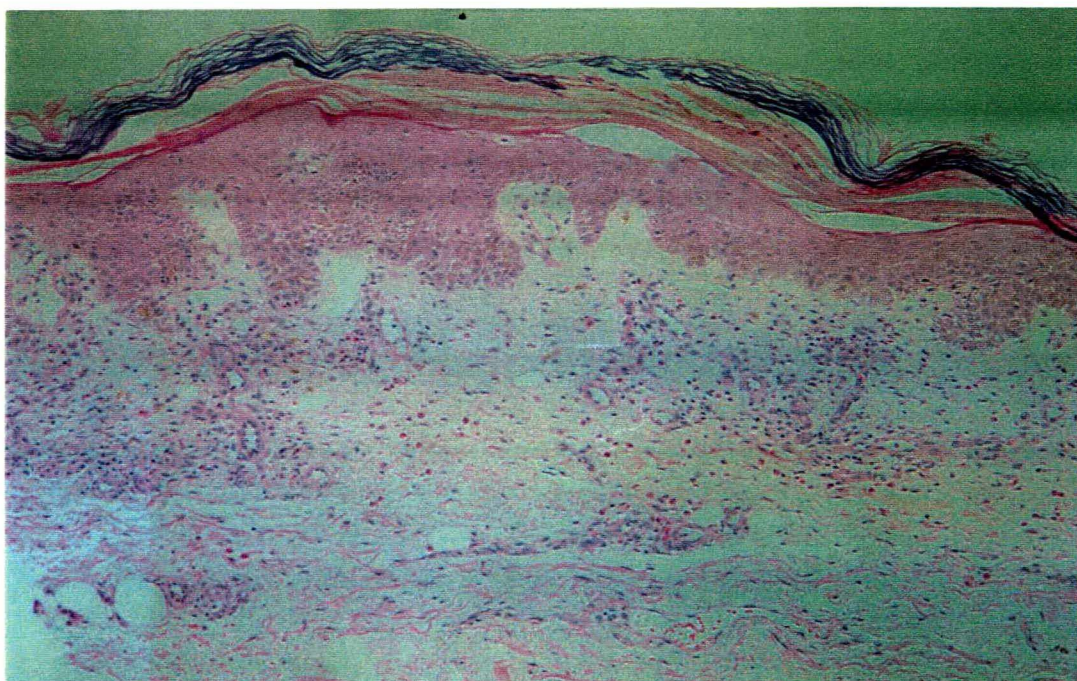


Figura 6: edema da derme com dilatação de vasos e infiltrado perivascular de células mononucleares e eosinófilos.

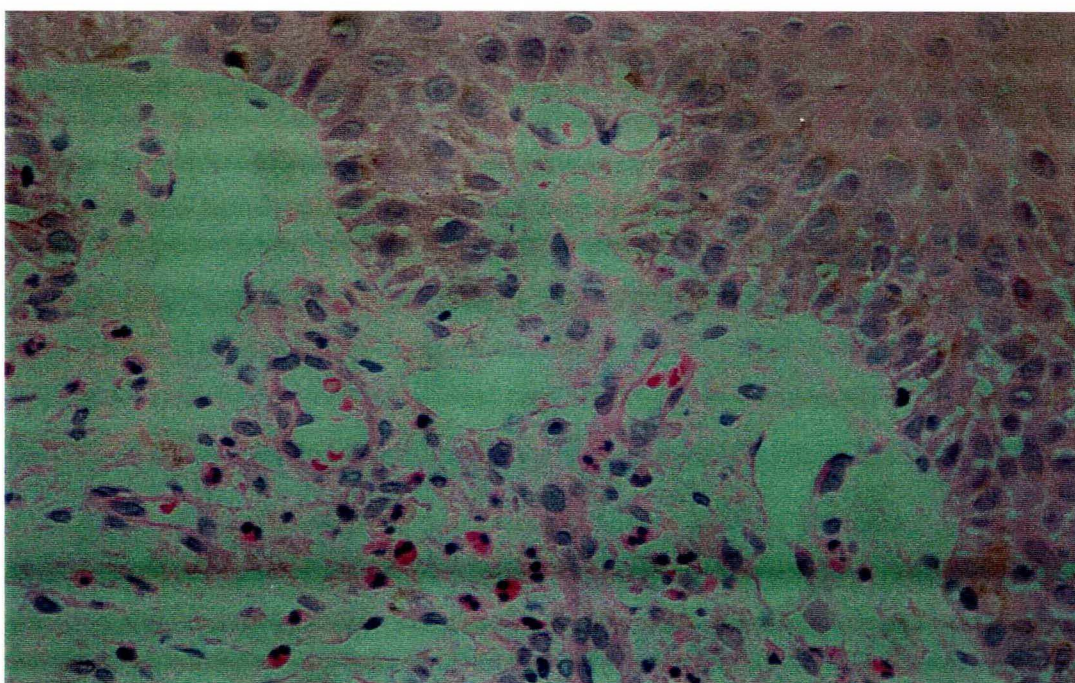


Figura 7: infiltrado de eosinófilos e neutrófilos.

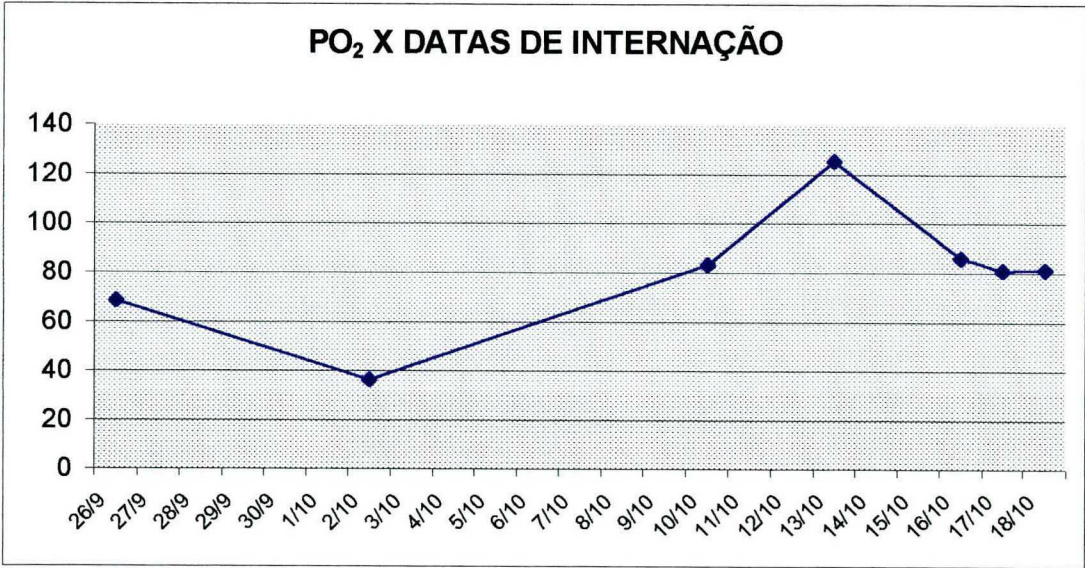


Gráfico 1: PO₂ x datas de internação.

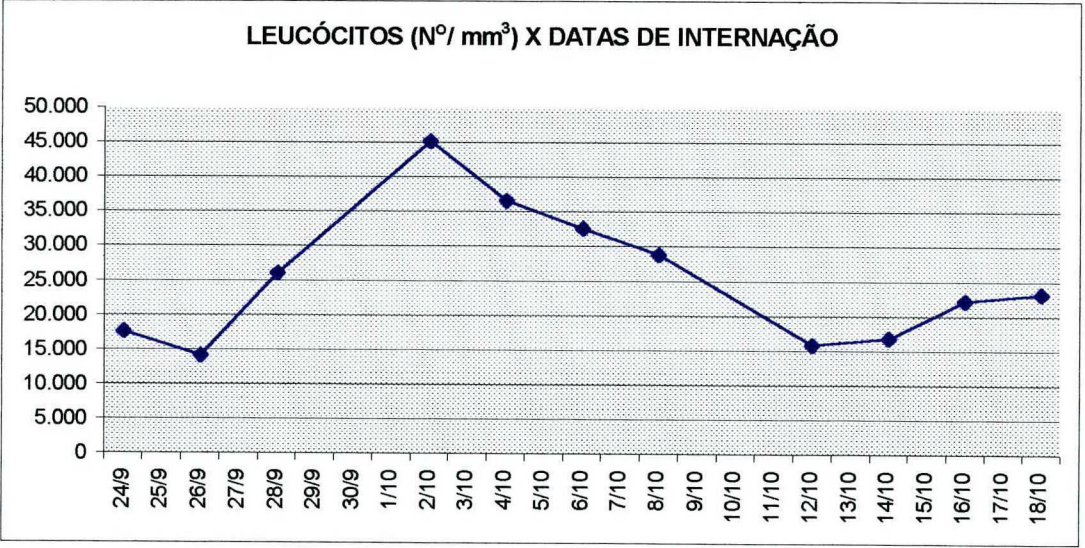


Gráfico 2: leucócitos x datas de internação

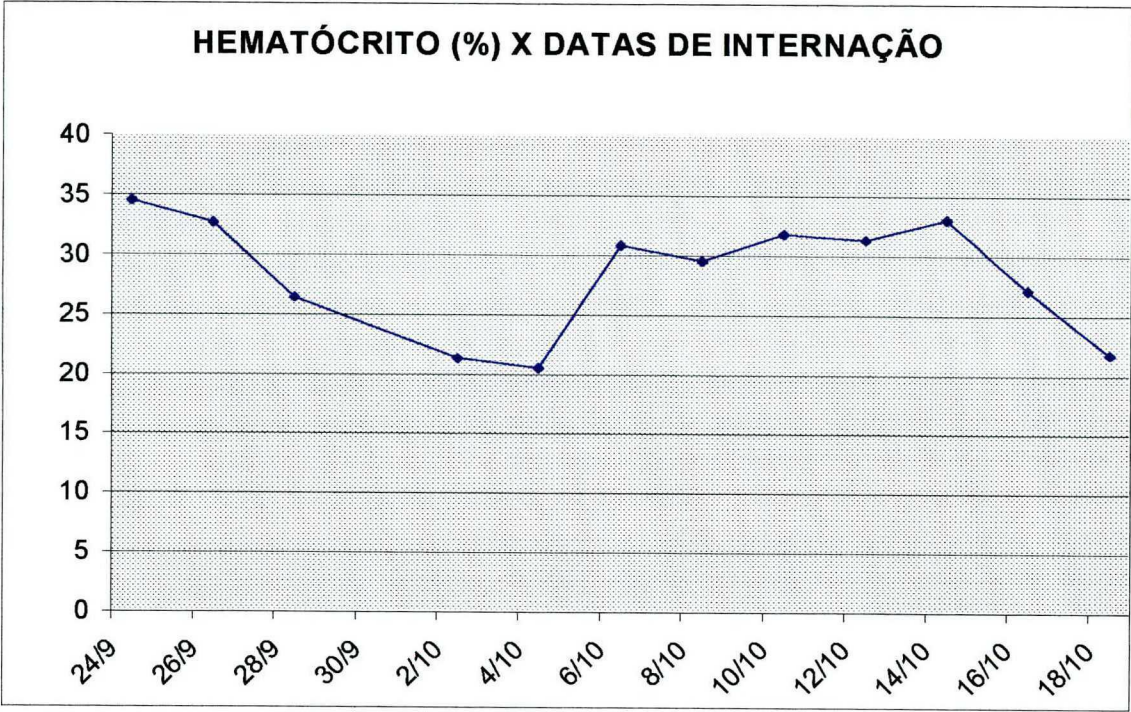


Gráfico 3: hematócrito x datas de internação

4. DISCUSSÃO:

4.1. HISTÓRICO:

NET foi descrita pela primeira vez com clareza em 1926 por Hamilton E. S. e, novamente em 1940 por Wile U. and Benson J. A. Independentemente, ambos Lang e Walker na África do Sul, e Lyell na Inglaterra delinearam a doença em 1956, concomitantemente com suas causas e efeitos ¹. A desordem foi nomeada de necrólise epidérmica tóxica por Lyell, que às vezes também é chamada de síndrome de Lyell².

No seu artigo de 1956, Lyell descreveu a desordem em quatro pacientes como tendo aspecto de pele escaldada, relacionada à terapia com drogas, Staphilococos e causas idiopáticas. Posteriormente trabalhando com Lyell, as duplas: Melish e Glasgow, e Elias e Fritsch levaram ao estabelecimento de que a síndrome da pele escaldada estafilocócica era uma entidade separada de necrólise epidérmica tóxica³.

4.2. EPIDEMIOLOGIA:

A incidência de NET é estimada de variar de 0.4 a 1.2 casos por milhões de pessoas por ano².

NET ocorre em todas as faixas etárias, incluindo crianças, infantes e mesmo neonatos, aumentando sua incidência com a idade, sendo que a incidência da doença é 2.7 vezes maior entre pacientes idosos.

A relação mulher: homem é de 2:1, sendo que a maior ingestão de drogas pelas mulheres pode ser uma explicação. A letalidade de NET varia de 25% entre pacientes jovens a 50% entre pacientes idosos⁴.

4.3 ETIOPATOGENIA:

NET é considerada pela maioria como sendo uma reação alérgica à drogas. Teoricamente, não há dúvidas de que a maioria das drogas e/ ou seus metabólitos ativos podem se comportar como haptenos capazes de elicitar reações imunes após combinações com proteínas carreadoras. Algumas reações adversas à drogas são claramente mediados por uma resposta imune.

Na NET, entretanto, faltam evidências diretas de um mecanismo imunológico e a hipótese de hipersensibilidade é baseada somente em argumentos indiretos.

O intervalo de tempo entre o início da ingestão da droga e a reação (tempo médio de 12 a 14 dias na primeira ocorrência, e menos de 2 dias e às vezes horas nas raras recorrências) é sugestivo de uma sensibilização primária e uma memória imunológica. A associação de NET com lúpus eritematoso sistêmico e outras desordens imunológicas e a ocorrência de uma síndrome Sjögren-like após NET dão suporte a hipótese de reação imunológica⁵.

A semelhança da NET com as mudanças na pele que ocorrem na doença enxerto versus hospedeiro (GVHR) e na rejeição de enxerto de pele alogênico

sugerem que em todas as três desordens a necrose epidérmica é um fenômeno imunológico².

Há poucas evidências para um papel da imunidade humoral baseado na detecção infrequente, por imunofluorescência direta, de depósitos de imunoglobulinas e de complemento no espaço intercelular da camada basal.

A importância da imunidade mediada por células pode ser grande, baseado nas semelhanças clínicas, biológicas e imunológicas entre NET e GVHR, que é considerada por alguns como mediada por células⁶.

Depósitos de imunoglobulinas e C₃ na junção dermo-epidérmica e em torno de pequenos vasos devem provavelmente ser interpretados como resultado de um fenômeno exsudativo não específico.

Em alguns estudos foram encontrados numerosos macrófagos na derme papilar e na epiderme, junto com um denso infiltrado de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) encontrado na epiderme.

Roujeau *et al* demonstraram que 80% das células não queratinócitos da epiderme exibiam marcadores para macrófagos, 15% eram granulócitos e só 5% eram linfócitos. Desses achados foi proposto que essas células macrófagos-monócitos têm uma função na NET. Os macrófagos podem ser responsáveis pela maioria dos efeitos deletérios na NET, por liberar numerosas enzima citolíticas e citocinas como TNF- α .

O TNF- α pode induzir alterações na pele tanto diretamente, desde ter uma função destrutiva na pele, como indiretamente por ativação de várias outras células.

Destes achados, conclui-se a importante função do complexo macrófago-monócito e da citocina TNF- α na NET. Entretanto, o papel do sistema macrófago-monócito não exclui o papel dos linfócitos citotóxicos. Na verdade, a destruição imuno-mediada do tecido é frequentemente mediada por ambos

linfócitos citotóxicos e macrófagos-monócitos recrutadas por células CD4 específicas⁷.

O papel da citocina TNF- α parece ser importante na NET. Sua forma solúvel está presente em grande concentração no fluido das bolhas da NET. Os dois receptores específicos para TNF- α estão também expressos no fluido da bolhas na NET.

No geral o complexo linfócito T citosólico é expresso nos queratinócitos com reação inflamatória, mas não na epiderme normal. Entretanto, a proteína L1 está frequentemente presente na epiderme que aparenta não estar envolvida dos pacientes com NET. Como a formação do antígeno L1 é um processo cálcio dependente, sua presença na epiderme normal de pacientes com NET na ausência de exocitose de células inflamatórias indica que o aumento da concentração de cálcio intracelular nos queratinócitos pode ser o primeiro evento biológico no processo de destruição após o contato com o metabólito da droga.

Com base nesse dados, formulou-se uma hipótese para o patomecanismo da NET:

- (1) Na fase inicial os metabólitos da droga estimulam os queratinócitos a produzir TNF- α por um processo cálcio dependente. TNF- α é conhecido por estimular sua própria produção, por induzir a expressão de moléculas de adesão e por liberar fatores quimiotáticos. O aumento da expressão de moléculas de adesão como o ICAM-1 tem sido demonstrado nos queratinócitos na NET. Fatores quimiotáticos para monócitos, interleucina 8, proteína 1 e interleucina 1 são produzidos por queratinócitos estimulados por TNF- α .
- (2) Na fase de amplificação, macrófagos e linfócitos T infiltram-se na epiderme seguindo um gradiente quimiotático de citocinas e ligam-se às células que

expressam moléculas de adesão. Interações complexas provavelmente ocorrem entre as células inflamatórias, levando a destruição dos queratinócitos. Na verdade, macrófagos ativados são produtores ativos de TNF- α , que é a provável maior citocina responsável pela destruição dos queratinócitos. O patomecanismo que leva a morte dos queratinócitos na NET provavelmente age na ativação dos macrófagos, linfócitos e queratinócitos, especialmente na sua capacidade de produzir TNF- α ⁸.

NET geralmente representa uma reação de hipersensibilidade às drogas, mas pode resultar de uma variedade de infecções, ou não ter uma etiologia clara. Antibióticos, anticonvulsivantes, barbitúricos e alopurinol parecem ser os agentes causais mais comuns. Menos usualmente, tipos específicos de imunizações e infecções (particularmente por vírus Herpes simples) estão associados.

Em geral, procura-se por ingestão de drogas de 7 a 21 dias prévios ao início da doença como uma possível causa. A reação não parece ser dose-dependente¹.

Estudos de Roujeau *et al* e de Erwin Schopf *et al* mostraram que somente um pequeno número de pacientes (4.5% e 3% respectivamente) com NET não ingeriram medicação prévia. Na maioria dos casos, pelo menos um medicamento, se não mais, foi administrado³.

A reação adversa a drogas que ocorre na NET resulta da formação de metabólitos específicos da droga. A provável alteração no metabolismo da droga pode ser inato (por exemplo, acetilação lenta) e/ou adquirido (por exemplo, infecção viral como AIDS)⁸.

- O papel das drogas:

- **Sulfonamidas:** são as drogas mais frequentemente envolvidas e respondem por aproximadamente 1/3 dos casos induzidos por drogas. A sua proporção relativa está diminuindo ao longo dos anos. A combinação sulfametoxazol-trimetropin, a mais usada sulfonamida, também é a mais frequentemente relacionada com NET.

Mesmo que a maioria dos casos seja provavelmente relacionado com sulfametoxazol, trimetropin sozinho pode ser uma potente causa.

- **Anticonvulsivantes:** fenitoína apresenta mais riscos. Anticonvulsivantes são a principal causa de NET droga induzida em crianças. Em adultos, NET em pacientes em uso de terapia anti-convulsivante é geralmente associada com o uso concomitante de radioterapia ou quimioterapia para tumor maligno cerebral⁵.

O risco de NET induzida por lamotrigine provavelmente é maior que para outros anti-convulsivantes. A associação de lamotrigine mais valproato de sódio aumenta a frequência de reações adversas de pele.⁹

O período de maior risco é largamente confirmado em sendo nas primeiras oito semanas de terapia antiepiléptica¹⁰.

- **Anti-inflamatório não hormonais:** fenilbutozona, derivados da pirazolona, benoxaprofen foram implicados. Anti-inflamatórios não hormonais com longa meia vida (pirazolona, oxican, fenbuten, sulindaco) são suspeitos de ter riscos mais altos.

- **Alopurinol:** está implicado em vários casos de NET. Além do mais, alopurinol é usualmente associado com colchicina, que pode também provocar NET.

- **Outras drogas:** antibióticos, analgésicos e antipiréticos merecem atenção especial. Atribuir um caso a essas drogas é difícil porque estas são geralmente administradas para sintomas inespecíficos de quadros gripais, que podem ser os primeiros sintomas de NET.

Vários antibióticos já foram implicados, incluindo isoniasida, etambutal, rifampicina, ciclinas, eritromicina, vancomicina, quinolona e gliseofulvina.

Analgésicos e antipiréticos, acetaminofen e ácido acetil-salicílico são ocasionalmente citados na literatura².

Entre os inibidores do receptor de H₂, cimetidina e famotidina podem ser causas de NET¹¹.

Foram descritos casos raros de NET induzida por supositório vaginal de terconazol e um caso induzido por Captopril em um paciente sem fator de risco¹²
13.

Pacientes com NET relacionada com ingestão de sulfonamida estão vinculados ao HLA A29, HLA B12 e DR7, enquanto que casos relacionados com oxican estão associados ao HLA A2 e B12.

Isto pode estar relacionado com o metabolismo da droga: uma baixa capacidade de acetilação pode predispor para NET.

Um genótipo de baixa acetilação é dito como um risco para NET e síndrome de Stevens-Johnson induzidos por sulfonamida.

As drogas com taxa de ocorrência de eritema multiforme major, síndrome de Stevens-Johnson e NET em mais do que 1: 100.000 de pessoas expostas incluem: fenobarbitúricos (20:100.000), nitrofurantoína (7:100.000), combinação de sulfametoxazol-trimetropin (3:100.000), ampicilina (3:100.000) e amoxicilina (2:100.000).

- **Confirmação da responsabilidade da droga:**

Provas de que a doença é reação à drogas não existem.

Não existem testes in vitro e in vivo para demonstrar a relação causal. Só alguns casos de NET recorrente após readministração da mesma droga foram publicados e em muitos casos o desafio de reproduzir a doença com a mesma droga foi falho.

O teste de transformação linfocitária não tem muito valor na NET.

A determinação da droga responsável recai na presunção clínica baseada no tempo de reação e no conhecimento de outras reações atribuídas a mesma droga ou a drogas relacionadas.

Numa série de numerosos pacientes, o tempo médio de 14 dias entre a administração inicial da droga ao aparecimento de NET foi comparável para todas as drogas implicadas. Embora tempo maiores ou menores não excluam completamente a responsabilidade de uma droga, é sugerido considerar como primeiro suspeito drogas tomadas dentro de uma a três semanas antes do início da NET.

4.4 QUADRO CLÍNICO:

NET geralmente aparece de 1 a 3 semanas após ingestão do agente causal, entretanto, na reexposição a doença pode começar mais rapidamente e ser mais severa.

Começa com pródromos como: febre, anorexia, faringite, exantema morbiliforme e mal estar. Algumas vezes, lesões em alvo próprias do eritema multiforme podem ser evidenciadas. A pele geralmente é dolorosa ao toque.

As lesões geralmente iniciam simetricamente na face e parte superior do corpo e rapidamente se estendem por todo o corpo, enquanto predomina no

tronco e membros proximais. Um eritema doloroso e edematoso usualmente desenvolve-se nas palmas e solas.

Frequentemente as lesões iniciais formam máculas mal definidas com centros enegrecidos que progressivamente confluem em queixo e tronco. Essas lesões diferem das lesões em alvo típicas por sua forma menos regular e pela ausência do anel edematoso.

Menos frequentemente a manifestação inicial pode ser um eritema escarlatiniforme extenso.

A máxima extensão da lesão geralmente ocorre de um a três dias, algumas vezes em poucas horas. Áreas de pele que recebem pressão de roupas (cintos, braceletes, colares) são usualmente menos frequentemente afetadas. Algumas vezes as lesões predominam em áreas fotoexpostas.

A característica marcante da NET é a perda em faixas da epiderme nas regiões envolvidas por eritema confluyente.

A epiderme é tomada por bolhas flácidas que espalham-se com a pressão. O sinal de Nikolsky (descolamento da epiderme por compressão digital lateral nas proximidades das lesões, resultando na formação de uma erosão. A compressão das bolhas causa sua ampliação lateral) é positivo. Desprendimento de toda a espessura da epiderme em áreas de pressão, como dorso e nádegas, ou em áreas traumatizadas, que pode resultar do uso de eletrodos para o E.C.G., por exemplo, vai expor uma derme vermelha escura. Nas outras áreas uma epiderme com aparência enrugada remanesce sobre a derme. Toda a superfície da pele pode estar envolvida, com 100% de comprometimento da epiderme. A porção cabeluda do couro cabeludo nunca é afetada².

Sintomas gerais ocorrem, correspondentes ao dos pacientes queimados, como febre alta, taquicardia, inconsciência, leucopenia e uma grande aceleração da taxa de sedimentação eritrocitária⁴.

Febre alta é usual e pode persistir até completar a cicatrização da pele, mesmo na ausência de infecção secundária. Uma queda abrupta na temperatura é mais indicativo de infecção do que febre.

Agitação e confusão não são incomuns e geralmente indicam complicações hemodinâmicas ou sepse.

A derme exposta sangra facilmente e fica encoberta com uma crosta preta. As unhas são frequentemente descoladas e o recrescimento pode ser anormal e ocasionalmente ausente. Muitos pacientes reclamam do aumento da sudorese.

Envolvimento de mucosas está presente em aproximadamente todos os pacientes (85 a 95%) e precede as lesões de pele por 1 a 3 dias em um terço dos casos. Várias áreas podem ser afetadas, nesta ordem de frequência: orofaringe, olhos, genitais e ânus. Erosões dolorosas, semelhantes as da síndrome de Stevens-Johnson causam lábios com crostas, aumento da salivação, alimentação dificultada, fotofobia e micção dolorosa.

Erosões de mucosa às vezes persistem por meses e podem deixar cicatrizes atróficas que lembram lesões de penfigóide cicatricial ou líquen plano².

Na fase aguda, erosão e desprendimento podem ocorrer não só na pele, mas também em mucosas de conjuntiva, traquéia, brônquios, esôfago, ânus e vagina.

O envolvimento precoce de mucosas, geralmente antes das severas alterações cutâneas serem evidentes, tendem a diminuir a ingesta alimentar e de fluidos dias antes da internação e levam a um déficit de eletrólitos e fluidos.

O envolvimento de múltiplos órgãos foi documentado: fígado, intestino, pulmão e rim.

Na ausência de infecção, a recuperação cutânea é muito rápida. Em locais onde não há pressão nem maceração, como o tórax anterior, a nova epiderme aparece em poucos dias. Isto tem importantes implicações terapêuticas.

Em áreas onde maceração e infecções são frequentes, como em axilas e virilhas, ou em áreas de pressão, como o tronco e nádegas, a cicatrização é mais vagarosa.

Em regra, quase toda a área cutânea está cicatrizada em duas semanas.

Erosões de mucosa podem persistir mais tempo, e lesões de glândula peniana podem durar mais de dois meses³.

Como era de se esperar de uma condição semelhante a uma queimadura de 100% da superfície, a taxa de mortalidade é significativa; no caso de ser induzida por drogas, 10 a 20% de mortalidade é reportada; e nos casos idiopáticos está entre 50%¹.

- Complicações:

- Trato gastro intestinal: erosões disseminadas de mucosa tem sido ocasionalmente reportada no trato gastro intestinal. O epitélio malpighiano do esôfago é o mais comumente envolvido e leva a disfagia e algumas vezes ao sangramento. A endoscopia mostra erosões difusas macroscopicamente indistinguíveis da esofagite péptica.

Sintomas intestinais evidentes são incomuns e ocorrem manifestações não específicas como diarreia sanguinolenta.

Aproximadamente metade dos pacientes com NET apresentam aumento do nível sérico de aminotransferrase em três vezes o valor normal.

Hepatite está presente em aproximadamente 10% dos pacientes e pode ser o resultado de dano hepático induzido por droga, ou dano de sepse ou choque.

Poucos casos de pancreatite aguda foram reportados. Um aumento da amilase e lipase séricas está frequentemente presente nos primeiros dias, sem evidências de pancreatite.

- Trato respiratório: erosões traqueais e bronquiais têm sido observadas frequentemente em autópsias.

Clínica de envolvimento respiratório é frequente e preocupante. Complicações respiratórias são uma das causas mais comuns de morte.

Hiperventilação é usual, com moderada hipoxemia na gasometria sanguínea.

Edema intersticial subclínico é frequentemente noticiado nas primeiras radiografias de tórax, com frequente desenvolvimento de edema pulmonar clinicamente aparente durante a correção da hipovolemia.

Em torno de 10 a 20% dos pacientes com alteração da função pulmonar vão requerer ventilação artificial.

- Hematologia: anormalidades hematológicas são quase sempre encontradas. Anemia está virtualmente presente em todos os pacientes por vários fatores.

Uma anemia normocítica caracterizada por uma queda progressiva na hemoglobina acompanhada de uma moderada redução no ferro sérico parece ser achado comum em pacientes com NET.

A peculiaridade desta anemia reside no seu caráter não regenerativo com eritroblastopenia medular e reticulocitopenia sanguínea. Parece não estar relacionado com o processo inflamatório porque sua capacidade de regeneração retorna antes do pico de inflamação.

A neutropenia é observada em 30% dos pacientes, aparece entre o segundo e o quinto dia de hospitalização e é de valor prognóstico desde que sua persistência ou agravamento coincide consistentemente com resultado fatal, enquanto a restauração ao normal é indicativo de recuperação.

Linfopenia é observada em 90% dos pacientes, causada pela depleção seletiva de CD4+ T helper. Aparece precocemente, algumas vezes precedendo o advento dos sintomas de pele.

A recuperação da linfopenia é gradual.

Trompocitopenia aparece em 15% dos pacientes. Eosinofilia é incomum.

Coagulação intravascular disseminada foi relatada.

Duas diferentes hipóteses podem aparentemente explicar as desordens hematológicas droga-relacionadas (anemia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia), as quais estão presentes na NET:

1. A droga causa a desordem hematológica pelo mesmo mecanismo que ela leva à NET (citotoxicidade linfocítica), ou;
2. A droga causa as desordens hematológicas por um mecanismo diferente (toxicidade hematológica droga induzida)⁵.

- Envolvimento renal: um estudo prospectivo de dez pacientes com NET demonstrou uma alta taxa de incidência de anormalidades renais, com alterações de enzimas tubulares renais sugestivas de doença do tubo proximal. Isto pode ser resultado de dano tubular relacionado com o mesmo mecanismo que destrói células epidérmicas². Embora distúrbios da função renal sejam frequentes, poucos casos de glomerulonefrite foram descritos.

- Olhos: 85% dos pacientes têm lesões conjuntivais: hiperemia, formação de pseudomembrana; sinéquias entre pálpebras e conjuntivas; ceratite, erosões da córnea.

- Consequência da epidermólise extensa (falha aguda epidérmica):

O conceito de falha aguda epidérmica pode explicar a severidade da doença e a falha de múltiplos órgãos que resultam da perda disseminada da pele.

- Perda de fluidos: a perda cutânea de fluido total diária aproximadamente chega a 3 ou 4 litros em um paciente adulto com NET atingindo mais de 50% da área corporal.

A perda de fluidos, eletrólitos e proteínas resulta na diminuição do volume intravascular. A primeira consequência é a diminuição do débito urinário com uma urina hiperosmolar e aumento do nível sérico de uréia nitrogenada e creatinina. Se não corrigida a hipovolemia pode levar a alterações hemodinâmicas e falha renal. Nessas condições, uma bacteremia pode facilmente produzir choque séptico.

- Infecção: necrose da epiderme e exsudatos dão suporte para o crescimento de um amplo espectro de microorganismo. A destruição do mecanismo de barreira e as alterações das defesas normais do hospedeiro agem em conjunto para fazer do paciente com erosões de pele susceptível a infecções sistêmicas de fontes endógenas ou exógenas. Nos primeiros dias as lesões de pele são colonizadas por Staphilococos aureus. Posteriormente, são invadidas por gram negativos da flora digestiva, especialmente Pseudomonas aeruginosa. Staphilococos aureus, que causa sepse sistêmica, usualmente é originário da pele.

Cateteres centrais ou venosos carregam risco alto de promover infecção sistêmica, especialmente quando inseridos perto ou através de lesões de pele.

O uso de esteróides e antibióticos de amplo espectro pode contribuir para selecionar patógenos menos comuns, como *Candida albicans*. Infecções cutâneas podem retardar a reepitelização, favorecendo a ocorrência de quelóide, e até mesmo resultar em celulite.

- Prejuízo da termorregulação: usualmente pacientes com NET têm febre e calafrios, mesmo na ausência de infecção. Interleucina-1 de origem epidérmica provavelmente é de importância na indução da febre.

Os calafrios refletem o alto nível do catabolismo muscular necessário para manter elevada a temperatura central ao contrário do tremendo aumento da perda calórica pela alteração da pele.

- Alterações de funções imunológicas: várias alterações da resposta imune são observadas, que incluem diminuição da quimiotaxia e atividade fagocitária dos granulócitos, depleção de imunoglobulinas séricas, diminuição do número de linfócitos CD4 no sangue, diminuição da atividade de natural killers.

- Aumento do desprendimento de energia: interleucina-1 provavelmente tem um papel no estado hipermetabólico da NET.

As seguintes considerações, publicadas para grandes queimados, também valem para NET:

1. O desprendimento de energia aumenta com a extensão da lesão e alcança duas vezes o metabolismo basal quando 50% ou mais da superfície corpórea é atingida;
2. A temperatura ambiente maior que 25°C aumenta o desprendimento de energia;
3. Perda protéica, através de lesões exsudativas de pele e urina nitrogenada aumentada pelo hipercatabolismo, pode alcançar de 150 a 200 mg por dia;
4. A diminuição da secreção de insulina ou resistência insulínica nos tecidos periféricos é frequente, resultando num nível de glicose plasmática aumentado e frequentemente em glicosúria.

Essas desordens da glicoregulação levam a um aumento da proteólise como uma fonte de energia e a perdas calóricas e de fluidos aumentadas⁵.

4.5 HISTOPATOLOGIA:

O início da NET se assemelha ao eritema multiforme, com ceratinócitos necróticos.

Com a completa evolução da NET, a histopatologia mostra necrose de toda a epiderme, deslocamento subepidérmica e um infiltrado inflamatório inexpressivo na derme papilar. A necrose individual dos ceratinócitos leva a uma alteração vacuolar focal ou difusa da junção dermoepidérmica.

A derme papilar mostra moderado infiltrado de mononuclear sem alterações vasculares.

Em um estudo sobre a imunopatologia da NET, encontrou-se nas áreas de pele afetadas: infiltrado da derme composto principalmente de linfócitos T ativados, presença em menor quantidade, principalmente na junção dermoepidérmica, número baixo de células B, e ausência de células natural killer.

Os ceratinócitos expressam moléculas de HLA-DR, que é encontrada somente em linfócitos B, linfócitos T ativados, células de Langerhans e macrófagos, mas não é encontrado em tecidos conectivos e células epiteliais.

As alterações epidérmicas começam na camada basal, com edema intersticial e com esparsa exocitose de células mononucleares, que se espalha para envolver toda a camada de Malpighi. Contato próximo de células disceratóticas e mononucleares(necrose de células satélites) são ocasionalmente observadas.

Num estágio mais avançado a necrose estende-se da camada basal para toda a epiderme. O epitélio dos ductos das glândulas sudoríparas é rapidamente

envolvido pelo processo necrótico, e os folículos pilosos são muito menos afetados. As glândulas salivares e lacrimais podem ser destruídas.

A microscopia eletrônica mostra uma lâmina densa rompida intermitentemente que permanece no chão da bolha⁵.

Estudos de imunofluorescência direta e indireta geralmente têm resultado negativo na NET. Depósitos de imunoreagentes na epiderme média em imunofluorescência direta podem ser a pista para um diagnóstico precoce de NET².

Os clínicos deveriam ser encorajados a realizarem mais biopsias de lesões suspeitas de NET, especialmente nos casos mais severos, pois somente a histopatologia pode excluir síndrome da pele escaldada estafilocócica, um diagnóstico diferencial de NET, e provar casos de síndrome de Stevens-Johnson e NET¹⁴.

4.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL CLÍNICO:

NET faz diagnóstico diferencial na sua fase inicial com erupções farmacogênicas exantemáticas ou pustulosas, eritema multiforme grave, erupções fototóxicas, síndrome do choque séptico e doença enxerto versus hospedeiro.

Na doença plenamente desenvolvida o diagnóstico diferencial se faz com eritema multiforme grave, doença enxerto versus hospedeiro, queimaduras térmicas, reações fototóxicas, síndrome da pele escaldada estafilocócica, erupção fixa por droga bolhosa e generalizada, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico.

A síndrome do choque tóxico(SCT) é primariamente uma doença de mulheres que menstruam. As manifestações cutâneas usuais da SCT(eritema difuso seguido de descamação secundária da pele das mãos e pés) são diferentes das manifestações cutâneas da NET. Somente alguns casos excepcionais de SCT com bolhas é que poderiam ser confundidos com NET.

A doença de Kawasaki(síndrome de nódulos linfáticos mucocutâneos) ocorre quase que exclusivamente em crianças menores que 10 anos de idade. O rash inicial pode ser morbiliforme, escarlatiniforme, ou inclusive ser lesões semelhantes ao do eritema multiforme. Uma descamação retardada ocorre(de 1 a 2 semanas) e não é seguida de separação epidermal ou bolhas. Alterações orais são caracterizadas por eritema difuso vermelho brilhoso e língua de morango, em contraste com as erosões do eritema multiforme.

Erupções pustulosas disseminadas, psoríase pustulosa aguda, tipo von-Zumbach, induzida por drogas, ou erupção pustulosa pós-viral podem lembrar NET quando as pústulas são confluentes sobre um eritema generalizado. As características histológicas são distinguíveis, com pústulas espongióticas subcorneal.

Queimaduras de segundo grau, especialmente as químicas, e bolhas em pacientes comatosos podem lembrar NET. Entretanto, mucosas não são comumente envolvidas e a distribuição das lesões é em áreas expostas ao agente causador da queimadura ou a áreas de pressão em pacientes comatosos.

Clinicamente, uma erupção fixa por droga, quando generalizada, pode mimetizar NET. As bem demarcadas lesões anulares, a ausência de lesões em alvo semelhantes às lesões de eritema multiforme, e uma história de erupção prévia com a mesma droga apontam para uma erupção fixa por droga. As características histopatológicas das duas doenças são similares. Várias drogas, incluindo barbitúricos, sulfonamidas, e pirazolona podem induzir ambas

doenças. Pigmentação residual e recorrências constantes em testes de provocação são marcas de erupção fixa por droga².

Ao que parece a síndrome de Stevens-Johnson e NET podem ser induzidas pela mesma droga. Estas observações deram início ao ainda controverso conceito de que ambas doenças pertencem ao espectro do eritema multiforme.

A controvérsia vem do fato de que numa proporção significativa(aproximadamente 10 a 20%) dos casos de NET a descamação epidérmica ocorre sobre um eritema generalizado, sem lesões em alvo. Adicionalmente, síndrome de Stevens-Johnson e NET não tem o mesmo espectro etiológico.

NET pode complicar a doença do enxerto versus hospedeiro, mas síndrome de Stevens-Johnson não foi reportada com a doença do enxerto versus hospedeiro.

O uso do termo necrose epidérmica aguda disseminada(N.E.A.D.) tipo 1, 2 ou 3 proposto por Ruiz Maldonado pode servir como um separador de águas. O tipo 1 de N.E.A.D. corresponde a clássica síndrome de Stevens-Johnson, tipo 2 para a clássica NET e tipo 3 para a forma transicional⁵.

O eritema multiforme inclui atualmente uma variedade de expressões clínicas, que vai de erosões orais exclusivas(eritema multiforme oral) a lesões mucocutâneas (eritema multiforme menor), algumas vezes com envolvimento múltiplo e severo da mucosa(eritema multiforme maior, síndrome de Stevens-Johnson ou, com envolvimento de extensas áreas da superfície corporal, NET)¹⁵.

NET pode ser difícil de diferenciar da síndrome de Stevens-Johnson. As lesões erosivas de mucosa(ocular, genital e oral) ocorrem em ambas doenças.

Atualmente tende-se a definir:

- Stevens-Johnson: como tendo descolamento epidérmico abaixo de 10% da superfície corporal, mais eritema generalizado ou máculas purpúricas ou lesões em alvo atípicas;
- Sobrepondo Stevens-Johnson com NET: descolamento epidérmico entre 10 a 30% mais eritema generalizado ou máculas purpúricas ou lesões em alvo atípicas;
- NET com manchas: com descolamento epidérmico de mais de 30% da camada epidérmica, mais eritema generalizado ou máculas purpúricas ou lesões em alvo atípicas;
- NET sem manchas: quando o descolamento da camada epidérmica é maior que 10%, sem lesões purpúricas ou lesões em alvo atípicas.

Uma maneira simples de classificar é dizer como NET quando se tem bolhas ou placas em mais que 30% da superfície corporal e síndrome de Stevens-Johnson quando estas ocorrem em menos que 30% da área total de superfície corporal.

Diferenciar NET de síndrome da pele escaldada estafilocócica(SSSS) também é uma preocupação frequente. Embora ambas apresentem descamação, existem muito poucas similaridades.

SSSS geralmente é vista em crianças, mas pode ser evidenciada em adultos. NET ocorre em ambos. O envolvimento de mucosas é extremamente comum na NET e é extremamente raro na SSSS.

Resultados de testes bacteriológicos são de pouco valor, desde que a pele da SSSS pode estar sem colonização, e em NET a pele geralmente é colonizada por Staphilococos aureus².

4.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL HISTOPATOLÓGICO:

No exame histopatológico da NET encontra-se necrose de células epiteliais e clivagem da camada basal, com perda total da epiderme.

Já na histopatologia da SSSS há dano celular e clivagem na epiderme alta, logo abaixo do estrato córneo¹⁶.

Na NET encontramos maior necrose de ceratinócitos e menor infiltrado inflamatório, se comparado com eritema multiforme.

4.8 DIAGNÓSTICO:

NET é definida de acordo com os critérios abaixo:

- Bolhas ou erosões cobrindo 20% ou mais da superfície corpórea ou envolvendo três regiões anatómicas distintas;
- Bolhas ou erosões desenvolvendo-se em uma base eritematosa;
- Exclusão se SSSS;
- Aparência dessas lesões em áreas que não tenham sido expostas diretamente ao sol;
- Descamação de áreas da pele maiores que 3 cm²;
- Frequente envolvimento de mucosas;
- Aparência de sensibilidade da pele dentro de 48 horas do início do rash cutâneo;
- Febre;

- Relato de uma espécime de biopsia obtida dentro de 48 horas do início do rash cutâneo e compatível com NET induzida por droga(necrose de toda a epiderme e mínimo ou ausente infiltrado da derme);
- Sem lesões em alvo.

Se há lesões em alvo, para esse grupo é preferível classificar o paciente como tendo eritema multiforme sobreposto a NET ou eritema multiforme com bolhas generalizadas².

Mesmo se o diagnóstico de NET é clinicamente evidente, é mandatório proceder uma biopsia de pele nos casos em que o uso de drogas pode estar envolvido⁵.

Pode a biopsia não ser conclusiva para síndrome de Lyell, mas as características e o curso da doença podem ser suficientes para diagnosticar a síndrome¹.

4.9 TRATAMENTO:

NET é uma doença severa e debilitante, necessitando cuidados hospitalares intensivos e possível estada hospitalar prolongada. Intenso suporte nutricional e psiquiátrico é apropriado para o paciente e sua família. Isolamento é necessário para controle de infecção.

As condições ideais de tratamento da síndrome de Lyell são conseguidas, na maioria dos casos, em uma unidade de grandes queimados.

O tratamento de pacientes com NET combina esforços de um time de UTI, médicos dermatologistas, oftalmologistas e enfermeiras especializadas.

As abordagens mais importantes são balanço de fluidos, controle de infecção, considerações de enxerto epidermal, cuidados pulmonar e ocular e a possibilidade do uso de ciclosporina, corticóide, antibióticos e/ ou outros medicamentos.

É necessário parar com qualquer medicação suspeita de causar a reação.

- Tratamento Sintomático:

Os princípios fundamentais da terapia sintomática são os mesmos que para os grandes queimados. Elas incluem reposição maciça de fluido, suporte nutricional, policiamento antimicrobacteriano e tratamento local.

- Manejo de Fluidos:

Reposição de fluidos perdidos é o primeiro requerimento.

O regime exato de reposição de fluidos não é universal e a natureza do fluido perdido não é bem definida.

Durante os primeiros dias os fluidos devem ser repostos intravenosamente. É preferencial usar veias periféricas a distância das áreas afetadas ao invés de usar veias centrais. Como em pacientes queimados, a quantidade de volume para reposição é proporcional as áreas de lesão de pele. Entretanto, o requerimento de fluidos em pacientes com NET são menores do que em pacientes com queimaduras cobrindo a mesma área de lesão. O regime atualmente usado contém dois terços a três quartos dos fluidos sugeridos para as primeiras vinte e quatro horas para a maioria das fórmulas de queimados. Salina, plasma e albumina podem ser usados. Os fluidos intravenosas dados nas primeiras 24 horas incluem macromoléculas e soluções salinas. Sais de fosfato são necessários para corrigir a invariavelmente presente hipofosfatemia. Se deixadas incorrigidas, hipofosfatemia aumenta a resistência a insulina, altera o estado neurológico e prejudica as funções diafragmáticas. A taxa e a quantidade da administração de fluido deve ser ajustada diariamente de acordo com o estado clínico do paciente. Monitorização hemodinâmica invasiva é usualmente

evitada. No dia seguinte fluídos orais são progressivamente aumentados enquanto doses intravenosas são diminuídas para mudar para suporte nasogástrico exclusivo. Isso é raramente possível antes da segunda semana.

Os clássicos monitores de reposição de fluidos, usados em grandes queimados, aqui também são adequados (eliminação de urina, medidas de bioquímica e hematologia).

- Considerações Nutricionais:

Suporte nutricional é necessário, mas o tipo e a natureza dependem do envolvimento da mucosa oral e do trato gastrointestinal.

Suporte nutricional agressivo é iniciado tão cedo quanto possível para minimizar a perda protéica e promover a cicatrização das lesões cutâneas. Nutrição nasogástrica com tubo silicone é preferível à nutrição parenteral em pacientes conscientes. 2 a 3 mg/kg de peso corporal de proteínas é dado diariamente para adultos e de 3 a 4 mg/kg de peso corporal para crianças. Pacientes agudamente doentes têm esvaziamento gástrico prejudicado com risco de regurgitação e inundamento das vias aéreas. Volume gástrico residual deve ser checado por aspirações periódicas. Se mais de 50 ml está presente, a nutrição deve ser cessada. Devido a glicoregulação prejudicada altas doses de insulina intravenosa são requeridas.

- Policiamento antimicrobiano:

O controle de infecções é crítico: metade das mortes nos pacientes com NET são de origem bacteriana.

Infecção pode acontecer a qualquer hora durante o curso da NET. Manuseio esterelizado do paciente é o requerimento mínimo para diminuir o risco de infecção nosocomial. Todos os cateteres, incluindo tubos nasogástricos e urinários, devem ser trocados e tendo culturas em intervalos regulares. Deve-se usar pinturas e banhos com líquidos tópicos antissépticos como nitrato de prata a 0.5% e clorohexidine a 0.5%. Sulfadiazina de prata, popular em unidades

de queimados, deve ser evitadas pois sulfadiazinas são frequentemente implicadas na etiologia de NET. Há duas vertentes em relação à antibiótico terapia: uma conduta é usar um antibiótico de largo espectro assim que o paciente com NET for admitido, e no outro extremo os antibióticos são evitados até que se prove sepse. Algumas indicações para tratamento antibiótico incluem aumento no número de bactérias na cultura de pele, com seleção de um único tipo, diminuição súbita da febre e deteioração do estado geral do paciente. O paciente neutropênico e imunocomprometido tem risco aumentado de sepse e provavelmente merece antibiótico terapia profilática. Não existe antibiótico ideal e a escolha deve ser diretamente contra o tipo de bactéria presente na pele (isto é, Staphilococcus aureus, durante os primeiros dias e gram negativos dias após). A farmacocinética do antibiótico é alterada pela diminuição do nível sérico de proteínas, disfunção hepática e renal e perda de fluidos e proteínas através da pele. Como em um paciente queimado a administração de não usuais altas doses de antibióticos podem ser requeridas para obter níveis séricos dentro da variação terapêutica. Frequentes determinações do nível sérico são necessárias para ajustar o plano de dosagem.

Cultura sangüínea diária deve ser considerada.

- Temperatura do ambiente:

A temperatura do ambiente deve ser mantida entre 30°C a 32°C. Isto vai diminuir a perda calórica pela pele e os conseqüentes tremores e estresse. A perda de calor pode ser limitada quando se aumenta a temperatura dos banhos antissépticos (35° a 38°C), e pelo uso de lençóis aquecidos, lâmpadas infravermelhas e colchão com baixa perda de ar. Esse colchão tem ainda um efeito secante antisséptico na microflora da pele e aumenta o conforto do paciente. Devido ao aumento na perda de água por evaporação que os pacientes em colchões com baixa perda de ar apresentam, usa-se essas camas somente após serem corrigidos os principais distúrbios hidroeletrólíticos. Deitar-se sobre

uma cama de ar tem um efeito sedativo, o que é benéfico na maioria dos pacientes, mas em alguns pacientes pode causar confusão mental.

- Outras terapias suportivas:

Devido ao fato do tromboembolismo ser uma causa de morbidade e morte nos pacientes com NET é recomendado anticoagulação com heparina para o período de hospitalização. Isto resulta em aumento de sangramento pela pele, mas o aumento é usualmente moderado e não requer transfusão adicional. Antiácidos reduzem a incidência de sangramento gástrico. Tranquilizantes como diazepam são usualmente liberados, se o estado respiratório permite.

- Tratamento local:

O método preciso de cuidados com a pele, incluindo curativos, autoenxertos(repondo a pele da bolha imediatamente) ou excisão mais enxerto têm sido fortemente debatido, sem conclusões claras.

A maioria dos autores concorda que a perda é superficial e, desta forma, o tratamento é objetivado para preservar as camadas mais profundas da pele, a fim de permitir normal cicatrização, sendo que o objetivo dos cuidados com a pele é proporcionar o máximo de oportunidade para que isso ocorra.

Por analogia com grandes queimados, alguns autores têm evocado extensivo debridamento da epiderme não viáveis seguido de cobertura da ferida por curativos biológicos, como xenoenxerto cutâneo de porco, aloenxerto cutâneo criopreservado e substitutos da pele baseados em colágeno ou amnion.

Outros autores recomendam um tratamento mais conservador, deixando no local a epiderme envolvida que ainda não tenha descamado e cobrem com curativos biológicos somente áreas de derme exposta.

Lesões oculares requerem exame diário por um oftalmologista. Colírios antibióticos e/ ou lubrificantes são instalados a cada uma ou duas horas e sinéquias são rompidas por um instrumento cego.

Material de debridamento das mucosas oral e nasal são removidos e é usado spray com antisséptico na boca várias vezes por dia.

- Terapia específica:

Até o momento não existe tratamento específico para a NET. Por 30 anos os corticóides têm sido usados e ainda são recomendados por alguns autores. Entretanto, a única razão para o uso de corticóide é a não comprovada hipótese de NET ser uma reação alérgica à drogas.

A eficácia do uso de corticóides na NET não só nunca foi demonstrada como vários casos tiveram início durante o uso terapêutico de altas doses de corticóide para doenças pré-existentes.

Muitos autores consideram que os corticóides não devem ser usados, desde que eles predispõem para infecção, mascaram os primeiros sinais de sepse, aumentam a perda protéica e prejudicam ou retardam a cicatrização⁵.

Um estudo recente sugere que os corticóides podem retardar o início da NET, mas não impedem a sua progressão¹⁷. Outros autores acreditam que a NET pode ser controlada se tratada precocemente no seu curso em até 24 a 48 horas com esteróides sistêmicos, os quais podem ser retirados nos próximos 7 a 10 dias.

Efeitos benéficos da plasmaferese têm sido relatados em alguns casos e em alguns estudos não controlados, tendo seu uso resultado em rápida e dramática melhora. A razão pela qual plasmaferese melhora NET pode somente ser especulada: podendo agir removendo excesso da draga, seus metabólitos, anticorpos citotóxicos e mediadores citotóxicos. Remoção de substância tóxica, ao invés de anticorpos, é a mais aceitável explicação, desde que plasmaferese

em patologias com anticorpos, como pênfigo, é seguida de uma produção rebote de anticorpos¹⁸. Também alguns autores concluem que a plasmaferese, um método seguro para pacientes com NET, pode diminuir a mortalidade desta doença¹⁹.

Efeitos benéficos da ciclosporina A intravenosa na dose de 4 a 5 mg/ kg/ dia têm sido aclamados em alguns trabalhos. A ciclosporina A tem efeito inibitório na principal população celular envolvida na NET (linfócitos T, macrófagos e queratinócitos), podendo provavelmente também agir no TNF- α , uma citocina extremamente importante na NET^{8 20}.

Há um estudo sugerindo que o uso de pentoxifilina na dose de 1000-2000 mg/ dia pode ser um tratamento satisfatório para NET, desde que este medicamento tem um efeito marcante sobre os mediadores celulares da inflamação e reação tecidual e tem sido usada recentemente na fase da doença enxerto versus hospedeiro após transplante de medula óssea²¹.

Em um relato de caso é descrito o benefício obtido do uso de imunoglobulina intravenosa em um paciente imunosuprimido²².

- Terapia das seqüelas:

A exposição solar pode piorar os distúrbios de pigmentação e deve ser evitado por vários meses a anos. Agentes fotoprotetores devem ser prescritos. A xerodermia da pele pode ser diminuída pelo uso de emolientes. Fimose pode requerer circuncisão. Estenose de esôfago pode ter melhora após sucessivas dilatações esofageanas. Síndromes oculares pós-NET requerem acompanhamento oftalmológico. Lágrimas artificiais e lubrificantes são frequentemente necessários. Corticóides locais são de pouca utilidade. Tretinoína tópica pode ser um significativo avanço terapêutico para o tratamento de ceratinização conjuntival que provavelmente responde pela maioria das complicações conjuntivais.

- Uso posterior de drogas:

Pacientes devem ser advertidos a evitar não só as drogas suspeitas, mas também os compostos químicos relacionados a essas drogas. Em situações onde não existem drogas alternativas a potencial eficácia da dessensibilização deve ser considerada⁵.

4.10 PROGNÓSTICO:

Idade, extensão da necrose, natureza idiopática da doença, ingestão de várias drogas antes do aparecimento da NET, elevação dos níveis de uréia, creatinina e glicose, neutropenia, linfopenia e trombocitopenia são estatisticamente relacionados com um mau prognóstico.

Três destes fatores são de fundamental importância: idade, área de necrose e nível de uréia sérica. Fatores que não diferem entre sobrevida e morte do paciente são: tempo entre primeiros sinais e admissão e níveis séricos de fosfatase alcalina; proteínas e aminotransferase aspartato.

A taxa de morte em vários estudos varia de 3 a 70%, numa média de 28%. A causa de morte em praticamente 50% dos casos é sepse, sendo outras causas sangramento gastrointestinal, embolismo pulmonar, infarto de miocárdio e perfuração intestinal, todas com possibilidade de ter sepse associada³.

A extensão do desprendimento da epiderme(e não a extensão do eritema) deve ser avaliada diariamente, devido ao fato de ser a extensão da lesão(necrose) um dos principais fatores prognósticos. Deve ser expresso como porcentagem de área corporal atingida e ser usadas as mesmas tabelas que são utilizadas para

queimados⁵. Os pacientes recuperados estão em risco de uma série de seqüelas. Estas variam desde alterações pigmentares da pele(hipo ou hiperpigmentação), escaras de pele, nevo melanocítico eruptivo a complicações oculares, como amaurose. Distrofia ungueal transitória ou persistente por anos pode ocorrer².

4.11 DOENÇAS ASSOCIADAS:

Devido a associação de NET com drogas, é esperado que os pacientes tenham doenças de base. Muitos autores têm enfatizado a frequência de infecções recentes nesses pacientes, mesmo em casos não relacionados com antibióticos.

Entretanto, infecções por herpes vírus, Mycoplasma pneumoniae ou Yersinia, que estão relacionadas com síndrome de Stevens-Jonhson, não são, ou raramente são encontradas na NET. Vários casos de NET foram descritos em pacientes com lupus eritematoso sistêmico. Embora rara, a ocorrência simultânea destas duas doenças é muito frequente para ser simples coincidência.

Outras condições associadas a NET incluem linfomas, leucemias, colite ulcerativa e doença de Crohn.

4.12 SITUAÇÕES PARTICULARES:

- Transplante de medula óssea:

Um pequeno número de casos de NET foram descritos após o transplante de medula óssea. Consequentemente, tem se postulado que NET é a manifestação cutânea mais severa da doença enxerto versus hospedeiro aguda. Vários fatores suportam esta hipótese, como o fato de NET ser observada durante doença enxerto versus hospedeiro aguda em pacientes sem história de uso de drogas(isto é, doença enxerto versus hospedeiro em situações clínicas distintas de transplante de medula óssea).

NET nos pacientes transplantados é semelhante clinicamente a NET de outros pacientes, exceto pelo fato de que em pacientes transplantados a doença tem um início mais incidioso e uma taxa mais lenta da progressão das lesões de pele, além de ter um pior prognóstico.

- Síndrome da imunodeficiência adquirida:

Pacientes com imunodeficiência adquirida(AIDS) têm uma maior incidência de reações adversas a droga do que o esperado.

Em pacientes imunodeficientes com NET é encontrado um início mais incidioso da doença e uma extensão arrastada, lembrando os casos pós-transplantes de medula óssea. A evolução é surpreendentemente favorável, com rápida cicatrização. No futuro, com prevalência aumentada de AIDS os pacientes portadores do vírus poderão representar uma proporção significativa dos casos de NET.

- NET em crianças:

As características de NET em crianças incluem uma taxa sexual balanceada, uma maior proporção de casos idiopáticos, a importância de

anticonvulsivantes como indutores e um prognóstico muito melhor do que os casos de adultos com extensão similar das lesões⁵.

5. CONCLUSÃO:

NET representa uma reação de hipersensibilidade idiosincrática a medicamentos, mas pode resultar de uma variedade de infecções(particularmente por herpes vírus), imunizações ou não ter uma etiologia clara. Anticonvulsivantes, antibióticos, barbitúricos e alopurinol parecem ser os agentes causais mais comuns. Sulfonamidas são as drogas mais frequentemente envolvidas, respondendo por aproximadamente um terço dos casos induzidos por drogas. Em geral, procura-se pela ingesta de drogas de 7 a 21 dias prévios ao aparecimento da doença.

A terapia da NET é difícil, com certos aspectos da terapia sendo concordados pela maioria dos autores, como a necessidade de suporte nutricional e reposição de fluidos, e certos aspectos terapêuticos apresentando controversias e sendo fortemente debatidos, como o uso de corticóides e o uso de antibiótico terapia profilática. Algumas novas alternativas estão sendo propostas para o tratamento, como plasmaferese, uso de ciclosporina A e ciclofosfamida, imunoglobulina intravenosa, entre outros.

Devemos encorajar os dermatologistas a tratarem a doença em uma unidade de queimados.

Três fatores prognósticos são particularmente valiosos: idade do paciente, área de necrose e nível de uréia sérica.

Mesmo que o diagnóstico de NET seja clinicamente evidente, é mandatório a realização de uma biopsia de pele nos casos em que drogas podem estar envolvidas.

É muito provável que a incidência de NET vai aumentar principalmente devido a dois fatores: o contínuo aumento da resistência do plasmódio a

cloroquina leva ao uso frequente de sulfonamidas para o tratamento da malária e também porque as sulfonamidas estão sendo usadas para tratar e prevenir as frequentes infecções oportunistas em pacientes portadores do HIV.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zoltie, N, et al. Lyell's syndrome on a burns unit. *Burns* 1994; 20(4):368-70.
2. Schwartz, RA Toxic epidermal necrolysis. *Cutis* 1997; 59(3):123-8.
3. Revuz, J, et al. Toxic epidermal necrolysis-clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch dermatol* 1987; 123(9):1160-5.
4. Steker, M, et al. Fatal course of toxic epidermal necrolysis under treatment with lamotrigine. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33(11):595-7.
5. Roujeau, JC. Toxic epidermal necrolysis(Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(6):1039-58.
6. Goens, J, et al. Haematological disturbances and immune mechanisms in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1986; (2):255-9.
7. Plaquet, P, et al. Macrophages and tumor necrosis factor α in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; 13(5):605-8.
8. Plaquet, P, et al. Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 1999; 198(2):198-202.
9. Bocquet, H, et al. Lyell syndrome and Stevens-Johnson syndrome caused by lamotrigine. *Acta Derm Venereol* 1999; 126(1):46-8.
10. Rzany, B, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case control study. *Lancet* 1999; 353(9171): 2190-4.

11. Brunner, M, et al. Toxic epidermal necrolysis(Lyell syndrome) following famotidine administration. *Br J Dermatol* 1995; 133(5):814-21.
12. Searles, G, et al. Fatal toxic epidermal necrolysis associated with use of terconazole vaginal suppository. *J Cutan Med Surg* 1998; 3(2):85-7.
13. Winfred, R, et al. Captopril-induced toxic epidermal necrolysis and agranulocytosis successfully treated with granulocyte colony-stimulating factor. *South Med J* 1999; 92(9):918-20.
14. Rzany, B, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1984; 120(6): 721-6.
15. Carroso, M, et al. Erythema multiforme. A heterogeneous pathologic phenotype. *Minerva Stomatol* 1999; 48(5): 217-26.
16. Deering, E, et al. Toxic epidermal necrolysis. Granulocytic leukopenia as a prognostic indicator. *Arch Dermatol* 1984; 120(6): 721-6.
17. Guibal, F, et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131(6): 669-72.
18. Kamanabroo, D, et al. Plasmaferese in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985; 121(): 1548-9.
19. Egan, C, et al. Plasmapheresis as na adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(3): 458-61.
20. Plaquet, P, et al. Would cyclosporin A be beneficial to mistigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Dermatology* 1999; 198(2): 198-202

21. Redondo, P, et al. Toxic epidermal necrolysis. Treatment with pentoxifylline
Br J Dermatol 1994;130(5): 688-9.
22. Phan, T, et al. Toxic epidermal necrolysis in acquired immunodeficiency
syndrome treated with intravenous gammaglobulin. Australas J Dermatol
1999; 40(3): 153-7.

RESUMO:

INTRODUÇÃO: NET, ou síndrome de Lyell, foi descrita em 1926 por Hamilton E. S. e novamente em 1940 por Wile U. e Benson J., e Lyell A. na Inglaterra, na mesma época, deu mais detalhes da doença.

OBJETIVOS: Relatar um caso de síndrome de Lyell (necrólise epidérmica tóxica), diagnosticado e tratado pelo Serviço de Dermatologia em conjunto com a Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário de Santa Catarina, e realizar revisão da literatura a respeito do assunto.

RELATO DE CASO: V.R.D., 64 anos, veio ao H.U. por queda do estado geral, polaciúria, diminuição da acuidade visual, ardência urinária e dor torácica, com história de uso de salbutamol e ampicilina para uma síndrome infecciosa de início há 1 semana. Foi internada para investigação, com diagnóstico de infecção do trato urinário e hemograma com leucocitose. Evoluiu com descamação da pele de todo o corpo e agitação, sendo transferida dois dias após para a U.T.I., onde permaneceu por 23 dias, indo a óbito por choque séptico e broncopneumonia.

DISCUSSÃO: Os sinais dermatológicos clássicos da doença são: descolamento de grandes retalhos da pele, semelhante à queimaduras extensas, sinal de Nikolsky positivo e comprometimento das mucosas, principalmente oral e ocular.

A incidência da NET é estimada em 0.4 a 1.2 casos/ milhão de pessoas/ ano, sendo uma doença que ocorre em todas as faixas etárias, incluindo neonatos, infantes e crianças, tendo um aumento da prevalência com o aumento da idade. A relação homens: mulheres é de 1: 2.

A mortalidade é alta, variando de 25% entre jovens a 50% entre idosos.

NET geralmente representa uma reação de hipersensibilidade às drogas, mas pode resultar de uma variedade de infecções, ou não ter uma etiologia clara. Sulfonamidas, antibióticos, anticonvulsivantes, barbitúricos, carbamazepina e alopurinol parecem ser os agentes causais mais comuns.

A característica da NET é a aparência de perdas em faixas da epiderme nas regiões envolvidas por eritema confluyente. A epiderme é tomada por bolhas flácidas que espalham-se com pressão. As lesões geralmente começam simetricamente na face e parte superior do corpo e estendem-se rapidamente por todo o corpo, enquanto predominam no tronco e membros proximais. Sintomas gerais ocorrem como febre alta, taquicardia, inconsciência, leucopenia e uma grande aceleração da taxa de sedimentação. Envolvimento de mucosas está presente em aproximadamente todos os pacientes (85 a 95%).

Os pacientes sobreviventes completam a cicatrização entre 3 a 4 semanas.

A histopatologia mostra na completa evolução da NET necrose da epiderme, descolamento subepidérmico e um infiltrado inflamatório inexpressivo da derme papilar.

Os principais diagnósticos diferenciais que devem ser feitos com NET são: eritema multiforme grave, doença enxerto versus hospedeiro, queimaduras térmicas, reações fototóxicas, síndrome da pele escaldada estafilocócica, erupção medicamentosa fixa bolhosa, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, doença de Kawasaki e síndrome do choque tóxico.

A terapia da NET é complicada. As abordagens mais importantes são isolamento do paciente, balanço de fluidos, controle de infecções, consideração de enxerto epidermal, cuidados pulmonares e oculares e a possibilidade do uso de antibióticos. Corticóides sistêmicos foram muito usados no passado, entretanto, hoje sabe-se que eles não oferecem claras vantagens no processo de cura e podem piorar o prognóstico, principalmente devido ao aumento do risco de sepse. Somente um número limitado de casos foram tratados com outras

drogas como ciclosporina A, talidomida, ciclofosfamida, pentoxifilina e outros medicamentos.

Os indicadores prognósticos incluem idade, extensão da necrose, níveis de uréia sérica e creatinina, uso de múltiplas drogas prévias a doença, trombocitopenia, linfocitopenia e sepse.

As seqüelas mais frequentes são alterações oculares variadas (em até 50% dos pacientes), estenoses esofageana, fimose, sinéquias vaginais e de prepúcio e nevo melanocítico eruptivo.

CONCLUSÃO: As condições ideais para o tratamento de NET são conseguidas em uma unidade para queimados. A tendência atual é evitar os corticóides pelo risco de sepse e retardo da cicatrização. Outras drogas têm sido introduzidas no tratamento da NET, como ciclosporina e pentoxifilina. Os médicos devem ser encorajados a fazer mais biopsias, principalmente nos casos mais severos, pois somente a histopatologia pode excluir SSSS e provar a ocorrência de síndrome de Stevens-Jonhson e NET.

SUMMARY:

INTRODUCTION: NET, or Lyell syndrome, was first described in 1926 by Hamilton E. S. and again in 1940 by Wile U. and Benson J., and Lyell A. in England further delineated the condition in 1956.

OBJECTIVES: Relate a case of Lyell syndrome (NET) with diagnostic and treatment were given by Dermatology Service and ICU of Hospital Universitário de Santa Catarina, and review the literature.

CASE REPORT: V. R., came to H.U. with drop of general status, increase of miction, drop of vision, urinary blazing and toracic pain, with a history of use of salbutamol and ampiciline for an infectious syndrome. She was admitted for investigation, with a previously diagnosis of urinary infection and leucocytosis. She had an evolution with peeling of the entire body skin and agitation, being so transferred to ICU, staying there for 23 days, dying by septic shock and pneumonia.

DISCUSSION: The classic dermatologic signs of the illness are: superficial bullae throughout all body parts skin, positive Nikolsky sign and acute inflammation of mucous membranes.

The estimated NET incidence is 0.4 a 1.2 cases/ million of people/ year, on all different ages, including newborns, infants and children, having an increase of the cases as a result of aging. The men-women ratio is 1:2.

The death rate is high, ranging from 25% among youngsters to 50% to olders.

NET usually represents a idiosyncratic hypersensitivity to drugs, but may result from a variety of infections, or have no clear linkage. Sulfonamides

antibiotics, anticonvulsivantes, barbiturates, carbamazepine e allopurinol seem to be the most common offending agents.

The NET characteristic is the exfoliation of epidermis in sheets, on a erythematous base. The epidermis is taken over by flaccid bullae which spread sidly by pression. The lesions usually outlet evenly on the face and upper body parts, spreading quickly throughout the whole body, while are more likely to be found on the trunk. The usual general syntoms lead to high fever, acelerated heart beat, unconciousness and an abrupt aceleration of the sedimentation rate. Occurances on mucoses is present in almost all patients (85 to 95%).

The survaving patients complete their healing process in 3 or 4 weeks.

The histopathology shows epidermal necrosis, dermo-epidermal cleavage and a acoy inflammatory infiltrate in the upper dermis, on the complete evolution of NET. The main differential diagnosis are: severe erithema multiforme, graft vs. host disease, thermal burnings, phototoxic reactions, estaphylococcal scalded skin syndrome, bullous fixed drug eruption, Stevens-Jonhson syndrome, Kawasaki illness e toxic shock syndrome.

The therapy for NET is complex. The mean approaches are: the isolation of the patient, fluid balance, infecction control, consideration of epidermal graft, pulmonary and ocular care and the possibility of using antibiotics. Systemic corticosteroids were largely used on the past, however, nowadays we know that those were not offering clear advantages on the healing process and may even worse the prognostic, mainly due to the increase of sepsis risk. Only a limited number of cases were treated with other drugs such as: ciclosporine, talidomida, ciclophosphamide, pentoxifylline and other medications.

The prognostic factors include age, percentage of denude skin, and creatinine level, number of drugs taken before NET, linfocytopenia and sepsis.

ANEXO:
TABELA 1

Tipo de Exame	Dias de Coleta																											
	24/09	26/09	27/09	28/09	29/09	30/09	01/10	02/10	03/10	04/10	05/10	06/10	07/10	08/10	09/10	10/10	11/10	12/10	13/10	14/10	15/10	16/10	17/10	18/10				
Hematócrito %	34.5	32.7	28.6	26.4	24		24.4	21.3	31.2	20.5	28	30.8	23.2	29.5	27	31.8		31.3	31.1	33		27.1	19.7	21.7				
Hemoglobina g/dl	11.1	10.6	9.4	9.0	8.4		8.1	8.5	9.9	7.1	9.6	10.5	7.5	10.1	8.6	10.3		10.1	10.2	11		8.5		7.7				
Leucócitos n°/mm ³	17600	14100	10 300	26100				45100	48600	36600	33100	32500	21200	28800	23300			15800	12500	16800	64000	22200		23100				
Neutrófilos n°/mm ³ Bastões n°/mm ³ Eusínófilos n°/mm ³ Linfócitos n°/mm ³																												
	4576									12810																		
	4400																											
	880																											
Plaquetas n°/mm ³	24100 ₀				63 000			50000	49000	42000	67000	70000	11000 ₀	12000 ₀	13900 ₀			14200 ₀	14400 ₀	17100 ₀	68000	12200 ₀		32000				
Creatinina mg/dl	1.4	3.7	3.9	3.9		2.8			1.4	1.7	2.1	1.8	1.8	1.7	1.3	1.2	1.1	0.8	1.1	1.1	1.5	1.5		1.5				
Uréia mg/dl			125	131		164		65	58	119	185	266	249	245	139	117	135		158	161	206			189				
Na mEq/l	136	132	142															140		150	147	138		146				
K mEq/l	3..5	3.4	4.7											5.2	4.5	4.6	5.4	4.7	5.9	5.7	4.0	2.6	4.6	4.2				
Ca mEq/l			7.9																									
Mg mg/dl														3.10	2.5	2.20												
Lactato mg/dl									25			27	24.6				33.2		21.9									
Glicose mg/dl		81							54	155	112	155	136	141		135				60	52			103				
PCO ₂ mmHg		29.7						55.8								37.40				36.10		19.80	25.90	29.2				
PO ₂ mmHg		68.7						36.5								83.0				125.4		85.70	80.70	81.0				
PH		7.244														7.321			7.279			7.215	7.141	7.138				
Fosfatase alcalina U/l																												
Albumina g/dl			1.80					1.10																				
Bilirrubina mg/dl								6.16																				
TAP %			50	51	56				63	64	78	87	74															
TGO U/l																												
TGP U/l								76																				

TCC
UFSC
CM
0433

N.Cham. TCC UFSC CM 0433
Autor: Bordin, Andreza
Título: Necrólise epidérmica tóxica..



972808590

Ac. 253582

Ex.1

Ex.1 UFSC BSCCSM